

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Byfavo 20 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje remimazolamijev besilat v količini, ki ustreza 20 mg remimazolama. Po rekonstituciji en ml vsebuje 2,5 mg remimazolama.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 79,13 mg dekstrana 40 za injiciranje.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje.

Bel ali skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Remimazolam je indiciran za proceduralno sedacijo pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Remimazolam smejo dajati le zdravstveni delavci z izkušnjami s sedacijo. Bolnika mora ves čas spremljati zdravstveni delavec, ki ne sodeluje pri izvajanju posega in katerega edina naloga je spremljanje bolnika. To osebo mora biti usposobljeno za zaznavanje in obravnavanje obstrukcije dihalnih poti, hipoventilacije in apneje, vključno z vzdrževanjem dihalnih poti bolnika, podporno ventilacijo in srčno-žilnim oživljanjem. Neprekinjeno je treba spremljati delovanje bolnikovih dihal in srca. Na voljo morajo biti reanimacijska zdravila ter oprema za obnovitev prehodnosti dihalnih poti, in vrečka/ventil/maska za ventilacijo, primerni za starost in velikost bolnika. Zdravilo za odpravljanje učinka benzodiazepinov (flumazenil) mora biti na voljo za takojšnjo uporabo.

Odmerjanje

Odmerek remimazolama je treba za vsakega posameznega bolnika titrirati do učinkovitega odmerka, ki zagotavlja želeno stopnjo sedacije in najmanjšo raven neželenih učinkov (glejte preglednico 1). Po potrebi se lahko dajo dodatni odmerki za vzpostavljanje ali vzdrževanje želene stopnje sedacije. Pred vsakim dodatnim odmerkom je treba počakati najmanj 2 minuti, da se v celoti oceni sedativni učinek. Če 5 odmerkov remimazolama v 15 minutah ne zagotovi želene stopnje sedacije, je treba razmisliti o uporabi dodatnega ali drugega sedativa. Za remimazolam je značilna hitra vzpostavitev in prekinitvev sedacije. V kliničnih preskušanjih je bil višek sedacije dosežen v 3-3,5 minutah po začetnem bolusnem odmerku, bolniki pa so bili popolnoma prebujeni 12-14 minut po zadnjem odmerku remimazolama.

Znano je, da sočasna uporaba opioidov poveča sedativni učinek remimazolama in zmanjša ventilacijski odziv na stimulacijo z ogljikovim dioksidom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Preglednica 1: Smernice za odmerjanje za odrasle*

	Odrasli, stari < 65 let	Starejši bolniki, stari ≥ 65 let in/ali z oceno ASA-PS# III–IV in/ali telesno maso < 50 kg
Proceduralna sedacija z opioidom**	<p><u>Indukcija</u> Dajanje opioida* Počakajte 1–2 min Začetni odmerek: Injiciranje: 5 mg (2 ml) v 1 minuti Počakajte 2 minuti</p> <p><u>Vzdrževanje/titracija</u> Injiciranje: 2,5 mg (1 ml) v 15 sekundah</p> <p>Največji skupni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 33 mg.</p>	<p><u>Indukcija</u> Dajanje opioida* Počakajte 1–2 min Začetni odmerek: Injiciranje: 2,5–5 mg (1–2 ml) v 1 minuti Počakajte 2 minuti</p> <p><u>Vzdrževanje/titracija</u> Injiciranje: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) v 15 sekundah</p> <p>Največji skupni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 17,5 mg.</p>
Proceduralna sedacija brez opioida	<p><u>Indukcija</u> Injiciranje: 7 mg (2,8 ml) v 1 minuti Počakajte 2 minuti</p> <p><u>Vzdrževanje/titracija</u> Injiciranje: 2,5 mg (1 ml) v 15 sekundah</p> <p>Največji skupni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 33 mg.</p>	<p><u>Indukcija</u> Injiciranje: 2,5–5 mg (1–2 ml) v 1 minuti Počakajte 2 minuti</p> <p><u>Vzdrževanje/titracija</u> Injiciranje: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) v 15 sekundah</p> <p>Največji skupni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 17,5 mg.</p>

* Za uporabo pri bolnikih, ki sočasno jemljejo opioide, snovi, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, alkohol ali benzodiazepine, glejte poglavje 4.4.

** npr. 50 mikrogramov fentanila ali ustrezno zmanjšanega odmerka za starejše ali oslabiljene bolnike. Za odmerke fentanila, ki so jih uporabljali v kliničnih preskušanjih, glejte poglavje 5.1.

Telesno stanje po lestvici ameriškega združenja anesteziologov (American Society of Anesthesiologists Physical Status)

Posebne populacije

Starejši bolniki, bolniki z oceno ASA-PS III–IV (American Society of Anesthesiologists Physical Status [telesno stanje po lestvici ameriškega združenja anesteziologov]) in bolniki s telesno maso < 50 kg
Starejši bolniki in bolniki z oceno ASA-PS III–IV bodo morda bolj občutljivi na učinke sedativov. Pred uporabo remimazolama je pri odločanju o prilagoditvi odmerka za posameznega bolnika še posebej pomembna pozorna ocena celotnega stanja bolnikov, starih ≥ 65 let in ali z oceno ASA-PS III–IV, zlasti, če imajo majhno telesno maso (< 50 kg), (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri nobeni stopnji ledvične okvare (vključno z bolniki s stopnjo glomerulne filtracije [GFR] < 15 ml/min).

Jetrna okvara

Encim, ki presnavlja remimazolam (karboksilesteraza-1 [CES-1]), je predvsem v jetrih, zato stopnja jetrne okvare vpliva na očistek remimazolama (glejte poglavje 5.2). Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago (stopnja 5 ali 6 po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (stopnja 7 do 9 po Child-Pughovi lestvici) jetrno okvaro ni priporočljiva. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnja 10 do 15 po Child-Pughovi lestvici; na voljo so podatki samo 3 preskušancev iz kliničnih preskušanj) so lahko klinični

učinki povečani in trajajo dlje kot pri zdravih preskušancih. Prilagoditev odmerka ni potrebna, vendar je treba skrbno pozornost nameniti časovnemu razporedu titriranja odmerka, remimazolam pa je treba pri teh bolnikih pozorno titrirati do učinka (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost remimazolama pri otrocih, starih od 0 do < 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Remimazolam je namenjen intravenski uporabi. Remimazolam je treba pred uporabo rekonstituirati z raztopino natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem in dajanje z drugimi tekočinami glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nestabilna miastenija gravis.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kardiorespiratorni neželeni učinki

Pri uporabi remimazolama so poročali o kardiorespiratornih neželenih učinkih, vključno z respiratorno depresijo, bradikardijo in hipotenzijo. Uporaba remimazolama je lahko povezana s prehodnim povečanjem srčne frekvence (10–20 utripov na minuto), ki se lahko začne že 30 sekund po začetku odmerjanja (kar ustreza času največje koncentracije remimazolama) in preneha v približno 30 minutah po koncu dajanja. To povečanje srčne frekvence sovпада z znižanjem krvnega tlaka in lahko vpliva na popravek intervala QT za srčni utrip, kar posledično povzroči majhno podaljšanje vrednosti QTcF v prvih nekaj minutah po odmerjanju.

Posebna pozornost je potrebna pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let), bolnikih z okvarjenim delovanjem dihal in/ali srca ali bolnikih s splošno slabšim zdravstvenim stanjem (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba opioidov

Sočasna uporaba remimazolama in opioidov lahko povzroči globoko sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Pri bolnikih z dolgotrajnejšo uporabo opioidov se priporoča previdnost; ne sme se predpostaviti, da bodo ti učinki oslabljeni (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba alkohola/zdravil, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja

Sočasni uporabi remimazolama in alkohola in/ali zdravil, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, se je treba izogniti. Uživanju alkohola se je treba izogibati 24 ur pred uporabo remimazolama. Takšna sočasna uporaba lahko okrepi klinične učinke remimazolama, vključno s hudo sedacijo ali klinično pomembno respiratorno depresijo (glejte poglavje 4.5).

Kronična uporaba zdravil, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja

Pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno terapijo z benzodiazepini (npr. zaradi nespečnosti ali anksiozne motnje), se lahko razvije toleranca za sedativne učinke remimazolama. Zato bo za doseganje zelene stopnje sedacije morda potreben večji kumulativni odmerek remimazolama. Priporočljivo je upoštevati režim titriranja v poglavju 4.2 in zdravilo titrirati na podlagi bolnikovega sedativnega odziva, dokler se ne doseže zelena stopnja sedacije (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje

Remimazolam smejo dajati le zdravstveni delavci z izkušnjami s sedacijo, ki niso vključeni v izvajanje posega, v okolju, kjer je na voljo vsa oprema za spremljanje ter podporo respiratorne in srčno-žilne funkcije. Osebe, ki daje zdravilo, mora biti ustrezno usposobljeno za prepoznavanje in obravnavo pričakovanih neželenih učinkov, vključno z respiratorno depresijo in srčnim oživljanjem (glejte poglavje 4.2). Bolnike je treba med posegom in po njem pozorno spremljati glede morebitnih znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. Zdravnik tudi mora poznati običajni čas, ki so ga bolniki v kliničnih preskušanjih potrebovali za okrevanje od učinkov remimazolama in sočasno uporabljenega opioida (glejte poglavje 5.1), vendar je pri posameznih bolnikih lahko ta čas različen. Bolnike je treba pozorno spremljati, dokler zdravnik ne oceni, da so zadostno okrevali.

Amnezija

Remimazolam lahko povzroči anterogradno amnezijo. Amnezija, če traja dlje časa, lahko povzroči težave pri ambulantnih bolnikih, ki bodo odpuščeni po posegu. Po uporabi remimazolama sme zdravnik bolnika odpustiti iz bolnišnice ali ordinacije šele po ustreznem posvetovanju in podpori.

Jetrna okvara

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro so lahko zaradi zmanjšanega očistka klinični učinki povečani in trajajo dlje (glejte poglavje 5.2). Posebna pozornost je potrebna pri časovnem razporedu titracije odmerka (glejte poglavje 4.2). Ti bolniki so lahko bolj dovzetni za respiratorno depresijo (glejte poglavje 4.8).

Miastenija gravis

Pri uporabi remimazolama pri bolnikih z miastenijo gravis je potrebna posebna pozornost (glejte poglavje 4.3).

Zloraba drog in fizična odvisnost

Remimazolam lahko povzroči zlorabo in odvisnost. To je treba upoštevati pri predpisovanju ali uporabi remimazolama, kadar obstaja skrb zaradi povečanega tveganja za napačno uporabo ali zlorabo.

Pomožne snovi

Dekstran

Ena viala tega zdravila vsebuje 79,13 mg dekstrana 40 za injiciranje. Dekstrani lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo anafilaktične/anafilaktoidne reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije med zdravili

Remimazolam presnavlja encim CES, tip 1A. Študij interakcij med zdravili *in vivo* niso izvedli. Podatki, pridobljeni *in vitro*, so povzeti v poglavju 5.2.

Farmakodinamične interakcije med zdravili

Povečana sedacija pri sočasni uporabi snovi, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, in opioidov
Sočasna uporaba remimazolama z opiodi in snovmi, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, vključno z alkoholom, bo verjetno povzročila povečano sedacijo in kardiorespiratorno depresijo. Primeri vključujejo derivate opiatov (ki se uporabljajo kot analgetiki, antitusiki ali substitucijska terapija), antipsihotike, druge benzodiazepine (ki se uporabljajo kot anksiolitiki ali uspavala),

barbiturate, propofol, ketamin, etomidat; sedativne antidepressive, H1-antihistaminike, ki niso bili uporabljeni pred kratkim, in zdravila proti hipertenziji, ki delujejo na osrednje živčevje.

Sočasna uporaba remimazolama in opioidov lahko povzroči globoko sedacijo in respiratorno depresijo. Pri bolnikih je treba spremljati morebitne znake respiratorne depresije in globino sedacije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Uživanju alkohola se je treba izogibati 24 ur pred uporabo remimazolama, ker lahko znatno okrepi sedativni učinek remimazolama (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi remimazolama pri nosečnicah ni oziroma jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Byfavo bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se remimazolam in njegov glavni presnovek (CNS7054) izločata v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje remimazolama in CNS7054 v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti; zato se je treba izogibati dajanju remimazolama ženskam, ki dojijo. Če je treba uporabiti remimazolam, je priporočljivo prekiniti dojenje za 24 ur po njegovi uporabi.

Plodnost

Podatki o učinku remimazolama na plodnost pri človeku niso na voljo. V študijah pri živalih uporaba remimazolama ni imela vpliva na razmnoževanje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Remimazolam ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Preden bolnik prejme remimazolam, ga je treba opozoriti, da ne sme voziti ali upravljati strojev, dokler popolnoma ne okreva. Zdravnik se mora na podlagi podatkov iz ključnih kliničnih preskušanj odločiti, kdaj gre lahko bolnik domov ali nadaljuje z normalnimi aktivnostmi (glejte poglavje 5.1). Priporočljivo je, da bolnik ob odpustu iz bolnišnice prejme ustrezna navodila in podporo (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki pri bolnikih, ki so intravensko prejeli remimazolam, o katerih so najpogosteje poročali, so hipotenzija (37,2 %), respiratorna depresija (13,1 %) in bradikardija (6,8 %). V klinični praksi je treba uporabiti previdnostne ukrepe za obravnavo teh neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, povezani z intravensko uporabo remimazolama, ki so jih opazili v nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri proceduralni sedaciji in v obdobju trženja, so predstavljeni v preglednici 2 glede na klasifikacijo organov v sistemu MedDRA in pogostnost. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni od najbolj do najmanj resnih. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki

($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov v preglednici

Bolezni imunskega sistema neznana	anafilaktična reakcija
Bolezni živčevja pogosti pogosti občasni	glavobol omotica somnolenca
Srčne bolezni pogosti	bradikardija ^{1*}
Žilne bolezni zelo pogosti	hipotenzija ^{2*}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora zelo pogosti občasni	respiratorna depresija ^{3*} kolcanje
Bolezni prebavil pogosti pogosti	navzea bruhanje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije občasni občasni	mrzlica občutek mrazenja

¹ Bradikardija vključuje naslednje identificirane dogodke: bradikardija, sinusna bradikardija in zmanjšanje srčne frekvence.

² Hipotenzija vključuje naslednje identificirane dogodke: hipotenzija, diastolična hipotenzija, znižanje krvnega tlaka, znižanje sistoličnega krvnega tlaka in zmanjšanje diastoličnega krvnega tlaka.

³ Respiratorna depresija vključuje naslednje identificirane dogodke: hipoksija, zmanjšanje frekvence dihanja, respiratorna acidoza, bradipneja, dispneja, zmanjšanje nasičenosti s kisikom, nenormalni zvoki pri dihanju, hipopneja, respiratorna depresija in dihalna stiska.

* Glejte opis izbranih neželenih učinkov

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali, hipotenzija, respiratorna depresija in bradikardija so zdravstveni koncepti, ki zajemajo skupino dogodkov (glejte opombe 1–3 v preglednici 2); incidenca tistih, o katerih so poročali pri vsaj 1 % bolnikov, ki so prejeli remimazolam, je predstavljena v preglednici 3 po resnosti:

Preglednica 3: Izbrani neželeni učinki

Neželeni učinki Izraz za dogodek, o katerem so poročali	Blagi	Zmerni	Hudi
bradikardija			
bradikardija	6,0 %	0,1 %	0,4 %
hipotenzija			
hipotenzija	30,1 %	1,1 %	0,1 %
diastolična hipotenzija	8,7 %	0	0
respiratorna depresija			
hipoksija	8,0 %	0,9 %	0,3 %
zmanjšana frekvenca dihanja	1,5 %	0,4 %	0

Druge posebne populacije

Starejši bolniki in bolniki z oceno ASA-PS III–IV

V nadzorovanih preskušanjih pri proceduralni sedaciji je bila pogostnost dogodkov, vključenih v izraza hipotenzija in respiratorna depresija, pri bolnikih, starih ≥ 65 let, večja kot pri bolnikih, mlajših od 65 let (47,0 % v primerjavi s 33,3 % za hipotenzijo in 22,8 % v primerjavi z 9,0 % za respiratorno

depresijo). Pri bolnikih z oceno ASA-PS III–IV je bila pogostnost hipotenzije (43,6 % v primerjavi s 35,6 %) in respiratorne depresije (17,6 % v primerjavi z 11,8 %) večja kot pri bolnikih z oceno ASA-PS I–II. Starost in višja ocena ASA-PS nista bili povezani z večjo pogostnostjo bradikardije. Glejte tudi poglavji 4.2 in 4.4.

Bolniki z okvaro jeter

O respiratorni depresiji (hipoksiji/zmanjšanju nasičenosti s kisikom) so poročali pri 2 od 8 preskušancev z zmerno jetrno okvaro in 1 od 3 preskušancev s hudo jetrno okvaro, ki so bili vključeni v namensko preskušanje za oceno remimazolama pri bolnikih z jetrno okvaro. Glejte tudi poglavje 4.2.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pričakovani simptom prevelikega odmerjanja remimazolama je podaljšanje farmakološkega delovanja, ki se lahko kaže kot eden ali več navedenih znakov in simptomov: omotica, zmedenost, dremavost, zamegljen vid ali nistagmus, agitacija, šibkost, hipotenzija, bradikardija, respiratorna depresija in koma.

Obnavljanje prevelikega odmerjanja

Spremljati je treba bolnikove življenjske znake in uvesti podporne ukrepe glede na bolnikovo klinično stanje, vključno z zagotavljanjem prehodnosti dihalnih poti, zagotavljanjem ustrezne ventilacije in vzpostavljanjem ustreznega intravenskega dostopa. Bolniki lahko zlasti potrebujejo simptomatsko zdravljenje za kardiorespiratorne učinke ali učinke na osrednje živčevje.

Za popolno ali delno odpravljanje sedativnih učinkov benzodiazepinov je indiciran flumazenil, specifični antagonist benzodiazepinskih receptorjev, ki se lahko uporabi v primerih znanega prevelikega odmerjanja remimazolama ali suma nanj.

Flumazenil je namenjen kot dodatek k ustrezni obravnavi prevelikega odmerjanja benzodiazepinov, ne kot nadomestilo zanj. Flumazenil odpravi samo učinke, ki jih sprožijo benzodiazepini, vendar ne odpravi učinkov drugih sočasno uporabljenih zdravil, npr. opioidov.

Bolnike, ki so prejeli flumazenil, je treba ustrezno obdobje po zdravljenju opazovati glede morebitnih znakov vnovične sedacije, respiratorne depresije in drugih preostalih učinkov benzodiazepinov.

Vendar, ker je razpolovni čas izločanja flumazenila približno enak kot pri remimazolamu, je tveganje za vnovično sedacijo po uporabi flumazenila majhno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, hipnotiki in sedativi, oznaka ATC: N05CD14.

Mehanizem delovanja

Remimazolam je zelo kratkotrajno delujoč benzodiazepinski sedativ. Učinki remimazolama na osrednje živčevje so odvisni od intravensko uporabljenega odmerka in prisotnosti ali odsotnosti drugih zdravil. Remimazolam se z veliko afiniteto veže na benzodiazepinska mesta gama aminomaslenokislinskih receptorjev tipa A [GABA_A], njegov karboksilnokislinski presnovek

(CNS7054) pa ima približno 300-krat manjšo afiniteto za te receptorje. Remimazolam ne kaže jasne selektivnosti med različnimi podtipi receptorjev GABA_A.

Farmakodinamični učinki

Primarni farmakodinamični učinek remimazolama je sedacija.

Pri zdravih mladih odraslih so sedacijo opazili že po enkratnem bolusnem odmerku 0,05 do 0,075 mg/kg. Sedacija se začne 1 do 2 minuti po odmerjanju. Indukcija blage do zmerne sedacije je povezana z ravnmi v plazmi približno 0,2 µg/ml. Izgubo zavesti so opazili pri odmerkih 0,1 mg/kg (pri starejših bolnikih) ali 0,2 mg/kg (pri zdravih mladih odraslih) ter je bila povezana s koncentracijami v plazmi približno 0,65 µg/ml. Globina in trajanje sedacije ter okrevanje po sedaciji so odvisni od odmerka. Pri odmerku 0,075 mg/kg remimazolama je bil čas do popolne budnosti 10 min.

Remimazolam lahko po uporabi povzroči anterogradno amnezijo, zaradi katere se bolniki ne spomnijo dogodkov, ki so se zgodili med posegom. Podatki iz vprašalnika Brice pri 743 bolnikih, zdravljenih z remimazolamom, ocenjeni 10 minut po tem, ko je bil bolnik popolnoma prebujen, in en teden po posegu kažejo, da se 76 % bolnikov ne spomni posega.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost remimazolama temelji na dveh ključnih študijah, CNS7056-006 in CNS7056-008, pri odraslih bolnikih (starih od 18 do 95 let) z oceno ASA-PS I–III, ki so bili predvideni za kolonoskopijo (CNS7056-006) ali bronhoskopijo (CNS7056-008). Zbirka podatkov o varnosti remimazolama dodatno vključuje podatke in preskušanja varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z oceno ASA-PS III/IV, CNS7056-015.

CNS7056-006 in CNS7056-008 sta dvojno slepi, randomizirani študiji 3. faze, nadzorovani z aktivno kontrolo in placebom, pri odraslih bolnikih, pri katerih so izvedli kolonoskopijo (CNS7056-006) in bronhoskopijo (CNS7056-008). Vsi bolniki so pred posegom in po njem prejeli fentanil za analgezijo (50 ali 75 µg ali zmanjšani odmerek za starejše/oslabiljene bolnike in dodatne odmerke po 25 µg v intervalih po vsaj 5 minut, po potrebi, ki pa niso smeli preseči 200 µg). Bolniki so bili randomizirani v skupine, ki so prejemale remimazolam, midazolam, ki so ga odmerjali skladno z odobrenimi smernicami za odmerjanje v ZDA, ali placebo. Midazolam kot reševalno zdravilo je bil odmerjan po presoji raziskovalca.

Skupini, ki sta prejemale remimazolam in placebo, sta bili dvojno slepi, skupina, ki je prejemale midazolam, pa je bila odprta, zaradi različnega režima odmerjanja midazolama. Po predhodni uporabi fentanila, da se zagotovi analgezija, so bolniki prejeli začetni odmerek 5,0 mg (2 ml) remimazolama ali ustreznega odmerka placeba v 1 minuti ali 1,75 mg midazolama v 2 minutah (ali 1,0 mg midazolama za bolnike, stare ≥ 60 let, oslabiljene bolnike ali bolnike s kroničnimi boleznimi). V skupinah, ki sta prejemale remimazolam in placebo, so bili dovoljeni dodatni odmerki po 2,5 mg (1 ml) v intervalih po najmanj 2 minuti, dokler ni bila dosežena ustrezna sedacija, ter po potrebi za vzdrževanje sedacije. Pri midazolamu so bili dovoljeni dodatni odmerki po 1,0 mg v 2 minutah v intervalih med odmerki po najmanj 2 minuti (ali 0,5 mg za bolnike, stare ≥ 60 let, oslabiljene bolnike ali bolnike s kroničnimi boleznimi) za doseganje in vzdrževanje ustrezne sedacije.

Število dodatnih odmerkov in skupno število odmerkov remimazolama, midazolama kot reševalnega zdravila in fentanila je predstavljeno v preglednici 4.

Preglednica 4: Število dodatnih odmerkov in skupno število odmerkov remimazolama, midazolama kot reševalnega zdravila in fentanila v kliničnih preskušanjih 3. faze z intravensko uporabljenim remimazolamom (nabor podatkov o varnosti)

Parameter (povprečje ± standardni odklon)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 296)	Midazolam (N = 102)	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo) (N = 60)	Remimazolam (N = 303)	Midazolam (N = 69)	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo) (N = 59)
Število dodatnih odmerkov zdravila v preskušanju	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Skupno število odmerkov zdravila v preskušanju [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Skupno število odmerkov reševalnega midazolama [mg]	0,3 ± 2,1	3,2 ± 4,0	6,8 ± 4,2	1,3 ± 3,5	2,6 ± 3,0	5,9 ± 3,7
Skupno število odmerkov fentanila [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

Nabor podatkov o varnosti vključuje vse randomizirane bolnike, ki so prejeli kateri koli odmerek zdravila v preskušanju.

Primarni opazovani dogodek, uspešnost posega, je bil opredeljen kot dogodek, ki je izpolnjeval vse naslednje pogoje:

- poseg kolonoskopije/bronhoskopije je bil zaključen IN
- ni bilo potrebe po reševalnem sedativnem zdravilu IN
- ni bilo potrebe po več kot 5 odmerkih zdravila v preskušanju v katerem koli 15-minutnem časovnem oknu (za midazolam: ni bilo potrebe po več kot 3 odmerkih v katerem koli 12-minutnem časovnem oknu).

Pri remimazolamu so v primerjavi s placebom opazili statistično značilno večjo stopnjo uspešnosti ($p < 0,0001$; preglednica 5 in preglednica 6). Primerjave med remimazolamom in midazolamom so opisne, statistične značilnosti pa niso testirali. V namenskem preskušanju varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z oceno ASA-PS III/IV, CNS7056-015, so opazili podobne rezultate, stopnja uspešnosti posegov je bila 27/32 (84,4 %) pri remimazolamu in 0 % pri placebu.

Preglednica 5: Stopnje uspešnosti posegov v kliničnih preskušanjih 3. faze z intravenskim remimazolamom pri trajanju posega < 30 minut (skupina bolnikov, predvidenih za zdravljenje)

Preskušanje	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 297)	Midazolam (N = 100)	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo) (N = 58)	Remimazolam (N = 280)	Midazolam (N = 69)	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo) (N = 58)
Poseg uspešen [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Poseg neuspešen [N (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Uporabljeno reševalno sedativno zdravilo [N]	9	63	55	38	37	53
Preveč odmerkov v časovnem intervalu [N]	17	55	42	10	10	10
Poseg nedokončan [N]	7	2	1	9	5	3

Nabor podatkov za analizo pri bolnikih, predvidenih za zdravljenje, vključuje vse randomizirane bolnike.

Preglednica 6: Stopnje uspešnosti posegov v kliničnih preskušanjih 3. faze z intravenskim remimazolamom pri trajanju posega ≥ 30 minut (skupina bolnikov, predvidenih za zdravljenje)

Preskušanje	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 1)	Midazolam (N = 3)	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo) (N = 2)	Remimazolam (N = 30)	Midazolam (N = 4)	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo) (N = 5)
Poseg uspešen [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Poseg neuspešen [N (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Uporabljeno reševalno sedativno zdravilo [N]	1	3	2	11	2	4
Preveč odmerkov v časovnem intervalu [N]	1	1	2	4	0	0
Poseg nedokončan [N]	0	0	0	0	0	0

Nabor podatkov za analizo pri bolnikih, predvidenih za zdravljenje, vključuje vse randomizirane bolnike.

Za profil začetka delovanja in okrevanja od remimazolama so bili značilni sekundarni opazovani dogodki časa do dogodka, ki so jih ocenili v dveh preskušanjih 3. faze, CNS7056-006 in CNS7056-008. V skupini, ki je prejela remimazolam, je bil čas do začetka posega krajši ($p < 0,01$) kot pri skupini, ki je prejela placebo (midazolam kot reševalno zdravilo) (preglednica 7). Čas do okrevanja je predstavljen glede na trajanje posega (preglednici 8 in 9).

Preglednica 7: Čas do začetka posega v kliničnih preskušanjih 3. faze z intravenskim remimazolamom (skupina bolnikov, predvidenih za zdravljenje)

Preskušanje	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo)
Število bolnikov v analizi	296	102	60	300	68	60
Mediana (95-% IZ)	4,0 (-; -)	19,0 (17,0; 20,0)	19,5 (18,0; 21,0)	4,1 (4,0; 4,8)	15,5 (13,8; 16,7)	17,0 (16,0; 17,5)
Min.; maks.	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Nabor podatkov za analizo pri bolnikih, predvidenih za zdravljenje, vključuje vse randomizirane bolnike.

Preglednica 8: Čas do okrevanja v kliničnih preskušanjih 3. faze z intravenskim remimazolamom pri trajanju posega < 30 minut (skupina bolnikov, predvidenih za zdravljenje).

Preskušanje	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo)
Čas do popolne budnosti ¹ od zadnjega odmerka (minute)						
Število bolnikov v analizi	284	97	57	268	63	54
Mediana (95-% IZ)	13,0 (13,0; 14,0)	23,0 (21,0; 26,0)	29,0 (24,0; 33,0)	10,3 (9,8; 12,0)	18,0 (11,0; 20,0)	17,5 (13,0; 23,0)
Min., maks.	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Čas do pripravljenosti za odpust ² od zadnjega odmerka (minute)						
Število bolnikov v analizi	294	98	58	260	62	53
Mediana (95-% IZ)	51,0 (49,0; 54,0)	56,5 (52,0; 61,0)	60,5 (56,0; 67,0)	62,5 (60,0; 65,0)	70,0 (68,0; 87,0)	85,0 (71,0; 107,0)
Min., maks.	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Čas do normalnega stanja ³ od zadnjega odmerka (ure)						
Število bolnikov v analizi	292	95	54	230	56	46
Mediana (95-% IZ)	3,2 (3,0; 3,5)	5,7 (4,5; 6,9)	5,3 (3,3; 7,2)	5,4 (4,6; 6,2)	7,3 (5,2; 16,4)	8,8 (6,7; 17,0)
Min., maks.	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Opomba¹: Popolna budnost je opredeljena kot prva od treh zaporednih meritev MOAA/S v vrednosti 5 po začetnem času od zadnjega odmerka zdravila v preskušanju ali reševalnega zdravila.

Opomba²: Čas pripravljenosti za odpust je bil določen s testom hoje.

Opomba³: Datum in uro vrnitve v normalno stanje po bolnikovi subjektivni oceni je zabeležila medicinska sestra po telefonskem pogovoru 4. dan (+3/-1 dni) po posegu.

Nabor podatkov za analizo pri bolnikih, predvidenih za zdravljenje, vključuje vse randomizirane bolnike.

Preglednica 9: Čas do okrevanja v kliničnih preskušanjih 3. faze z intravenskim remimazolom pri trajanju posega ≥ 30 minut (skupina bolnikov, predvidenih za zdravljenje).

Preskušanje	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam kot reševalno zdravilo)
Čas do popolne budnosti ¹ od zadnjega odmerka (minut)						
Število bolnikov v analizi	1	3	2	30	4	5
Mediana (95-% IZ)	6,0 (N/A)	27,0 (25,0; 28,0)	22,5 (21,0; 24,0)	34,8 (16,2; 47,4)	26,1 (16,0; 42,0)	48,0 (22,0; 123,0)
Min., maks.	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Čas do pripravljenosti za odpust ² od zadnjega odmerka (minut)						
Število bolnikov v analizi	1	3	2	29	4	5
Mediana (95-% IZ)	58,0 (N/A)	66,0 (58,0; 74,0)	60,0 (52,0; 68,0)	83,0 (72,0; 103,0)	63,5 (38,0; 98,0)	95,0 (73,0; 157,0)
Min., maks.	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Čas do normalnega stanja ³ od zadnjega odmerka (ur)						
Število bolnikov v analizi	1	3	2	19	4	3
Mediana (95-% IZ)	3,3 (N/A)	8,1 (7,0; 14,4)	5,2 (4,6; 5,8)	16,7 (4,;; 21,0)	2,7 (0,9; 5,1)	9,1 (3,6; 37,0)
Min., maks.	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Opomba¹: Popolna budnost je opredeljena kot prva od treh zaporednih meritev MOAA/S v vrednosti 5 po začetnem času od do zadnjega odmerka zdravila v preskušanju ali reševalnega zdravila.

Opomba²: Čas pripravljenosti za odpust je bil določen s testom hoje.

Opomba³: Datum in uro vrnitve v normalno stanje po bolnikovi subjektivni oceni je zabeležila medicinska sestra po telefonskem pogovoru 4. dan (+3/-1 dni) po posegu.

Nabor podatkov za analizo pri bolnikih, predvidenih za zdravljenje vključuje vse randomizirane bolnike.

N/A: navedba smiselno ni potrebna.

Klinična varnost

Pri posegih, ki so trajali manj kot 30 minut, je bila incidenca neželenih dogodkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, 80,9 % v skupini, ki je prejela remimazolam, 90,8 % v skupini, ki je prejela midazolam in 82,3 % v skupini, ki je prejela placebo. Pri posegih, ki so trajali 30 minut ali več, je bila incidenca neželenih dogodkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, 87,1 % v skupini, ki je prejela remimazolam, ter 100 % v skupinah, ki sta prejeli midazolam in placebo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Byfavo za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri sedaciji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Remimazolam se daje intravensko.

Porazdelitev

Povprečni porazdelitveni razpolovni čas ($t_{1/2\alpha}$) remimazolama je 0,5 do 2 min. Volumen njegove porazdelitve (V_z) je 0,9 l/kg. Remimazolam in njegov glavni presnovek (CNS7054) se zmerno (~90 %) vežeta na beljakovine v plazmi, predvsem na album.

Biotransformacija

Remimazolam je estrsko zdravilo, ki ga encim CES-1, pretežno v jetrih, hitro pretvori v farmakološko neaktivni karboksilnokislinski presnovek (CNS7054). Glavna pot presnove remimazolama je pretvorba v CNS7054, ki se nato v majhnem obsegu presnavlja s hidroksilacijo in glukuronidacijo. Pretvorbo v CNS7054 uravnava jetrne karboksilesteraze (predvsem tip 1A), pri čemer encimi citokroma P450 ne prispevajo pomembno.

Študije *in vitro* niso pokazale, da bi remimazolam ali CNS7054 zavirala izoencime citokroma P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 in CYP2C8. Pri človeku ni indukcije glavnih inducibilnih izoencimov P450 1A2, 2B6 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale klinično pomembnega vpliva zaviralcev in substratov encima CES na presnovo remimazolama. Remimazolam ni bil pomemben substrat skupine prenašalcev zdravil pri človeku (OATP1B1, OATP1B3, BCRP in MDR1 (P-glikoprotein)). Enako velja tudi za CNS7054, ki so ga testirali za MRP2-4. Nasprotno je bilo ugotovljeno, da je CNS7054 substrat prenašalcev MDR1 in BCRP. Pri remimazolamu in CNS7054 niso opazili pomembnega zaviranja ali pa sploh niso opazili zaviranja prenašalcev zdravil OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP ali MDR1 pri človeku.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja remimazolama ($t_{1/2\beta}$) je od 7 do 11 minut. Očistek je visok (68 ± 12 l/h) in ni povezan s telesno maso. Pri zdravih preskušancih se vsaj 80 % odmerka remimazolama izloči z urinom v obliki CNS7054 v 24 urah. V urinu so zaznali samo sledi (< 0,1 %) nespremenjenega remimazolama.

Linearnost

Razmerje med odmerkom remimazolama in največjo koncentracijo remimazolama v plazmi (C_{\max}) ter skupno izpostavitvijo ($AUC_{0-\infty}$) pri človeških prostovoljcih kaže na od odmerka odvisno razmerje v razponu odmerkov 0,01–0,5 mg/kg.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Starost nima pomembnega učinka na farmakokinetiko remimazolama, ki se daje za proceduralno sedacijo (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ledvično odpovedjo do končne ledvične odpovedi, ki ne potrebujejo dialize (vključno z bolniki z vrednostjo GFR < 15 ml/min) se farmakokinetika remimazolama ni spremenila (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Huda okvara delovanja jeter je povzročila zmanjšanje očistka in posledično podaljšano okrevanje po sedaciji (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Naslednjih neželenih učinkov niso opazili v kliničnih preskušanjih, vendar so jih opazili pri živalih, ki so jim infundirali raztopino v koncentraciji, podobno tisti, ki se uporablja v klinični praksi: primarne lezije zaradi mehanskega draženja stene žil pri postopku punkcije se lahko poslabšajo zaradi koncentracij remimazolama nad 1 do 2 mg/ml (pri infundiranju) ali nad 5 mg/ml pri bolusnem dajanju.

Razmnoževanje in razvoj

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, izvedene pri največjem odmerku, ki so ga živali prenašale, niso pokazale vpliva na plodnost samcev ali samic ter na parametre razmnoževalne funkcije. V študijah embriotoksičnosti pri podganah in kuncih, tudi pri največjih odmerkih, ki so povzročili toksičnost pri materi, so opazili le zanemarljive embriotoksične učinke (zmanjšano maso ploda ter rahlo zvečano incidenco zgodnje in skupne resorpcije). Remimazolam in njegov glavni presnovek se izločata v materino mleko pri podganah in kuncih. Neaktivni glavni presnovek CNS7054 so zaznali v plazmi sesajočih kunčjih mladičev, vendar ni znano, ali remimazolam prehaja z mlekom v sesajoče mladiče.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dekstran 40 za injiciranje
laktoza monohidrat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilnost med zdravilom Byfavo in sočasno uporabljenimi raztopinami lahko povzroči obarjanje/motnost, kar lahko povzroči okluzijo mesta žilnega pristopa. Zdravilo Byfavo inkompatibilno z raztopino Ringerjevega laktata (znano tudi kot raztopina natrijevega laktata (ali Hartmannova raztopina)), raztopino Ringerjevega acetata in raztopino Ringerjevega bikarbonata za infundiranje ter drugimi alkalnimi raztopinami, ker je toplotnost zdravila pri pH 4 ali več nizka.

Zdravila ne smemo mešati ali sočasno dajati po isti infuzijski liniji z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial:

4 leta

Stabilnost med uporabo po rekonstituciji

Po rekonstituciji je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost med uporabo za 24 ur pri temperaturi od 20 °C do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino porabiti takoj, razen v primerih, ko način odpiranja/rekonstitucije/redčenja ne predstavlja tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla vrste 1 z zamaškom (iz bromobutilne gume) in tesnilom (iz aluminija) z modro polipropilensko dvižno zaporko.

Velikost pakiranja: pakiranje z 10 vialami

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo

Zdravilo Byfavo je treba pred uporabo rekonstituirati v aseptičnih pogojih.

Zdravilo Byfavo je treba rekonstituirati z dodajanjem 8,2 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje. Rekonstituirana raztopina je bistra, prozorna do blede rumena raztopina praktično brez vidnih delcev ter vsebuje 2,5 mg/ml remimazolama. Če so v raztopini vidni delci ali je spremenila barvo, jo je treba zavreči. Zdravilo Byfavo je namenjeno le za enkratno uporabo. Po odprtju je treba vsebino vial običajno uporabiti takoj (glejte poglavje 6.3). Za navodila za dajanje zdravila glejte poglavje 4.2.

Uporaba z drugimi tekočinami

Če je zdravilo Byfavo rekonstruirano v raztopini natrijevega klorida (0,9 %), je združljivo z:

5-% m/v raztopino glukoze za intravensko infundiranje,

20-% m/v raztopino glukoze za infundiranje,

0,45-% m/v raztopino natrijevega klorida in 5-% m/v raztopino glukoze za infundiranje,

0,9-% m/v raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje,

Ringerjevo raztopino (8,6 g/l natrijevega klorida, 0,3 g/l kalijevega klorida, 0,33 g/l kalcijevega klorida dihidrata).

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PAION Deutschland GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Nemčija

Tel: +800 4453 4453

E-naslov: info@paion.com

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1505/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. marec 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Byfavo 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje remimazolamijev besilat v količini, ki ustreza 50 mg remimazolama.

Po rekonstituciji en ml koncentrata vsebuje 5 mg remimazolama.
Razredčitev je potrebna za doseg končne koncentracije 1–2 mg/ml.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 198 mg dekstrana 40 za injiciranje.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje (prašek za koncentrat).

Bel ali skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Remimazolam 50 mg je indiciran za intravensko indukcijo in vzdrževanje splošne anestezije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Remimazolam smejo dajati le zdravniki z izkušnjami z anestezijo, ki delujejo v bolnišnicah ali ustrezno opremljenih enotah za dnevno terapijo.

Nenehno je treba spremljati delovanje bolnikovih obtočil in dihal (npr. z elektrokardiogramom (EKG), pulzno oksimetrije), pri čemer morajo biti ves čas na voljo pripomočki za vzdrževanje odprtih dihalnih poti in umetno predihavanje ter drugi pripomočki za oživljanje (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Odmerek zdravila Byfavo je treba prilagoditi glede na odziv bolnika in uporabljeno premedikacijo. V kombinaciji z zdravilom Byfavo se običajno dajejo dodatni opioidni analgetiki.

Indukcija anestezije

Hitrost infundiranja remimazolama je treba nastaviti na 6 mg/min in meriti glede na odziv bolnika, dokler klinični znaki ne pokažejo nastopa anestezije, po potrebi pa ga je mogoče titrirati na največ 12 mg/min.

Večina odraslih bolnikov navadno potrebuje 10–40 mg zdravila Byfavo.

Vzdrževanje anestezije

Anestezijo vzdržujemo z dajanjem remimazolama z neprekinjeno infuzijo.

Priporočeni začetni odmerek za vzdrževanje anestezije je 1 mg/min remimazolama z razponom 0,1-2,5 mg/min na podlagi klinične presoje za vzdrževanje zadovoljive anestezije.

Za vzdrževanje anestezije je med trajajočo infuzijo mogoče v skladu s kliničnimi zahtevami dati dodatne boluse po 6 mg v eni minuti. V 60 minutah je mogoče dati največ tri (3) boluse v razmiku najmanj 5 minut.

Proti koncu operacije (npr. 15 minut pred koncem) se lahko odmerek remimazolama titrira navzdol, da se omogoči hitrejše okrevanje po učinkih anestetika.

Posebne populacije

Starejši bolniki, bolniki z oceno ASA-PS III–IV (American Society of Anesthesiologists Physical Status [telesno stanje po lestvici ameriškega združenja anesteziologov]) in bolniki s telesno maso < 50 kg
Starejši bolniki in bolniki z oceno ASA-PS III–IV bodo morda bolj občutljivi na učinke anestetikov. Pred uporabo remimazolama je pri odločanju o prilagoditvi odmerka za posameznega bolnika še posebej pomembna pozorna ocena celotnega stanja bolnikov, starih ≥ 65 let in ali z oceno ASA-PS III–IV, zlasti, če imajo majhno telesno maso (< 50 kg), (glejte poglavje 4.4). Pri nižjih vrednosti v razponu je smiselno razmisliti o začetnem odmerku.

Ledvična okvara

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri nobeni stopnji ledvične okvare (vključno z bolniki s stopnjo glomerulne filtracije [GFR] < 15 ml/min).

Jetrna okvara

Encim, ki presnavlja remimazolam (karboksilesteraza-1 [CES-1]), je predvsem v jetrih, zato stopnja jetrne okvare vpliva na očistek remimazolama (glejte poglavje 5.2). Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago (stopnja 5 ali 6 po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (stopnja 7 do 9 po Child-Pughovi lestvici) jetrno okvaro ni priporočljiva. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnja 10 do 15 po Child-Pughovi lestvici; na voljo so podatki samo 3 preskušancev iz kliničnih preskušanj) so lahko klinični učinki povečani in trajajo dlje kot pri zdravih preskušancih. Prilagoditev odmerka ni potrebna, vendar je treba skrbno pozornost nameniti časovnemu razporedu titriranja odmerka, remimazolam pa je treba pri teh bolnikih pozorno titrirati do učinka (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost remimazolama pri otrocih, starih od 0 do < 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Druge skupine bolnikov

Varnost in učinkovitost remimazolama pri bolnikih z intrakranialnimi operacijami in bolnikih z že obstoječimi kognitivnimi motnjami še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Remimazolam je namenjen intravenski uporabi. Remimazolam je treba pred uporabo rekonstituirati in razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Za navodila glede rekonstitucije in razredčenja zdravila pred dajanjem in dajanje z drugimi tekočinami glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nestabilna miastenija gravis.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kardiorespiratorni neželeni učinki

Pri uporabi remimazolama so poročali o kardiorespiratornih neželenih učinkih, vključno z respiratorno depresijo, bradikardijo in hipotenzijo. Uporaba remimazolama je lahko povezana s prehodnim povečanjem srčne frekvence (10–20 utripov na minuto), ki se lahko začne že 30 sekund po začetku odmerjanja. To povečanje srčne frekvence sovпада z znižanjem krvnega tlaka in lahko vpliva na popravek intervala QT za srčni utrip, kar posledično povzroči majhno podaljšanje vrednosti QTcF v prvih nekaj minutah po odmerjanju.

Posebna pozornost je potrebna pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let), bolnikih z okvarjenim delovanjem dihal in/ali srca ali bolnikih s splošno slabšim zdravstvenim stanjem (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba opioidov

Sočasna uporaba remimazolama in opioidov lahko povzroči respiratorno depresijo, komo in smrt. Pri bolnikih z dolgotrajnejšo uporabo opioidov se priporoča previdnost; ne sme se predpostaviti, da bodo ti učinki oslabljeni (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba alkohola/zdravil, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja

Sočasni uporabi remimazolama in alkohola in/ali zdravil, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, se je treba izogniti. Uživanju alkohola se je treba izogibati 24 ur pred uporabo remimazolama. Takšna sočasna uporaba lahko okrepi klinične učinke remimazolama, vključno z respiratorno depresijo (glejte poglavje 4.5).

Kronična uporaba zdravil, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja

Pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno terapijo z benzodiazepini (npr. zaradi nespečnosti ali anksiozne motnje), se lahko razvije toleranca za sedativne/hipnotične učinke remimazolama. Zato bo za doseganje želene stopnje anestezije morda potreben večji kumulativni odmerek remimazolama. Podoben učinek je bil opažen tudi pri drugih zdravilih, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja. Priporočljivo je upoštevati režim titriranja v poglavju 4.2 in zdravilo titrirati na podlagi bolnikovega odziva, dokler se ne doseže želena stopnja anestezije (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje

Remimazolam smejo dajati le zdravstveni delavci, usposobljeni na področju anestezije, ki niso vključeni v izvajanje posega, v okolju, kjer je na voljo vsa oprema za spremljanje ter podporo respiratorne in srčno-žilne funkcije. Osebe, ki daje zdravilo, mora biti ustrezno usposobljeno za prepoznavanje in obravnavo pričakovanih neželenih učinkov, vključno z respiratorno depresijo in srčnim oživljanjem (glejte poglavje 4.2). Zdravnik tudi mora poznati običajni čas, ki so ga bolniki v kliničnih preskušanjih potrebovali za okrepanje od učinkov remimazolama in sočasno uporabljenega opioida (glejte poglavje 5.1), vendar je pri posameznih bolnikih lahko ta čas različen. Bolnike je treba pozorno spremljati, dokler zdravnik ne oceni, da so zadostno okrevali.

Amnezija

Remimazolam lahko povzroči anterogradno amnezijo. Amnezija, če traja dlje časa, lahko povzroči težave pri ambulantnih bolnikih, ki bodo odpuščeni po posegu. Po uporabi remimazolama sme zdravnik bolnika odpustiti iz bolnišnice ali ordinacije šele po ustreznem posvetovanju in podpori.

Jetrna okvara

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro so lahko zaradi zmanjšanega očistka klinični učinki povečani in trajajo dlje (glejte poglavje 5.2). Ti bolniki so lahko bolj dovzetni za respiratorno depresijo (glejte poglavje 4.8).

Miastenija gravis

Pri uporabi remimazolama pri bolnikih z miastenijo gravis je potrebna posebna pozornost (glejte poglavje 4.3).

Zloraba drog in fizična odvisnost

Remimazolam lahko povzroči zlorabo in odvisnost. To je treba upoštevati pri predpisovanju ali uporabi remimazolama, kadar obstaja skrb zaradi povečanega tveganja za napačno uporabo ali zlorabo.

Delirij

Stopnja poročanja pojavnosti pooperativnega delirija in z njim povezanih nevropsihiatričnih učinkov je v različnih objavljenih študijah s sedativi ali anestetiki, ki se uporabljajo za operacije ali globoko sedacijo na intenzivni negi, v razponu od 4 % do 53,3 %. Dejavniki tveganja med drugim vključujejo starost, obstoječe kognitivne motnje, trajanje in globino anestezije ali sedacije, višje odmerke benzodiazepinov z dolgotrajnejšim delovanjem, presnovne motnje, kot je sladkorna bolezen, motnje elektrolitov, hipoksija, hiperkapnija, hipotenzija in okužbe. Čeprav ni jasno, ali lahko remimazolam sam povzroči pooperativni delirij ali pa zgolj prispeva k tveganju zanj, je treba uporabiti najnižji učinkoviti odmerek. Če pride do pooperativnega delirija, je treba poleg ustreznega zdravljenja samega delirija ustrezno zdraviti tudi vse dejavnike tveganja, ki jih je mogoče obravnavati. Bolnikov zaradi možnih tveganj, npr. za nesreče, ne smete odpustiti, preden si kognitivno popolnoma ne opomorejo.

Paradoksalne reakcije

Pri benzodiazepinih so poročali o pojavu paradoksalnih reakcij, kot so vznemirjenost, nehoteni gibi (vključno s toničnimi/kloničnimi konvulzijami in mišičnim tremorjem), hiperaktivnost, sovražnost, bes, nasilnost, paroksizmalno vznemirjenje in napadalnost. Verjetnost za pojav teh reakcij je večja pri starejših bolnikih, velikih odmerkih in/ali hitrem injiciranju.

Podaljšan učinek zdravila

Po koncu dajanja remimazolama so pri nekaterih bolnikih pooperativno opazili podaljšan učinek remimazolama (sedacija, čas do orientacije). To se je pogosteje pojavljalo pri starejših bolnikih (> 65 let), bolnikih z ASA III-IV in bolnikih, ki so v zadnji uri anestezije prejeli višje odmerke remimazolama (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

Ena 50-mg viala tega zdravila vsebuje 198 mg dekstrana 40 za injiciranje. Dekstrani lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo anafilaktične/anafilaktoidne reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije med zdravili

Remimazolam presnavlja encim CES, tip 1A. Študij interakcij med zdravili *in vivo* niso izvedli. Podatki, pridobljeni *in vitro*, so povzeti v poglavju 5.2.

Farmakodinamične interakcije med zdravili

Povečana sedacija pri sočasni uporabi snovi, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, in opioidov
Sočasna uporaba remimazolama z opioidi in snovmi, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, vključno z alkoholom, bo verjetno povzročila povečano sedacijo in kardiorespiratorno depresijo. Primeri vključujejo derivate opiatov (ki se uporabljajo kot analgetiki, antitusiki ali substitucijska terapija), antipsihotike, druge benzodiazepine (ki se uporabljajo kot anksiolitiki ali uspavala), barbiturate, propofol, ketamin, etomidat, sedativne antidepresive, H1-antihistaminike, ki niso bili uporabljeni pred kratkim, in zdravila proti hipertenziji, ki delujejo na osrednje živčevje.

Sočasna uporaba remimazolama in opioidov lahko povzroči globoko sedacijo in respiratorno depresijo. Pri bolnikih je treba spremljati morebitne znake respiratorne depresije in globino sedacije/anestezije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Uživanju alkohola se je treba izogibati 24 ur pred uporabo remimazolama, ker lahko znatno okrepi sedativni učinek remimazolama (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi remimazolama pri nosečnicah ni oziroma jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Byfavo bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se remimazolam in njegov glavni presnovek (CNS7054) izločata v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje remimazolama in CNS7054 v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti; zato se je treba izogibati dajanju remimazolama ženskam, ki dojijo. Če je treba uporabiti remimazolam, je priporočljivo prekiniti dojenje za 24 ur po prenehanju njegove uporabe.

Plodnost

Podatki o učinku remimazolama na plodnost pri človeku niso na voljo. V študijah pri živalih uporaba remimazolama ni imela vpliva na razmnoževanje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Remimazolam ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Preden bolnik prejme remimazolam, ga je treba opozoriti, da ne sme voziti ali upravljati strojev, dokler popolnoma ne okreva. Zdravnik se mora odločiti, kdaj gre lahko bolnik domov ali nadaljuje z normalnimi aktivnostmi. Priporočljivo je, da bolnik ob odpustu iz bolnišnice prejme ustrezna navodila in podporo (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki pri bolnikih, ki so intravensko prejeli remimazolam za splošno anestezijo, o katerih so najpogosteje poročali, so hipotenzija (51 %), slabost (22,1 %), bruhanje (15,2 %) in bradikardija (12,8 %). V klinični praksi je treba uporabiti previdnostne ukrepe za obravnavo hipotenzije in bradikardije (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, povezani z intravensko uporabo remimazolama, ki so jih opazili v nadzorovanih kliničnih preskušanjih splošne anestezije, so predstavljeni v spodnji preglednici 1 glede na klasifikacijo organov v sistemu MedDRA in pogostnost. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni od najbolj do najmanj resnih. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov v preglednici

Bolezni imunskega sistema neznano	anafilaktična reakcija
Psihiatrične motnje pogosti	vznemirjenost
Bolezni živčevja pogosti	glavobol omotica
Srčne bolezni zelo pogosti	bradikardija ^{1*}
Žilne bolezni zelo pogosti	hipotenzija ^{2*}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora pogosti redki	respiratorna depresija ^{3*} kolcanje
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti redki	slabost bruhanje glosoptoza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije pogosti pogosti redki	mrzlica podaljšan učinek zdravila ^{4*} hipotermija

¹ Bradikardija vključuje naslednje identificirane dogodke: bradikardija, sinusna bradikardija in zmanjšanje srčne frekvence.

² Hipotenzija vključuje naslednje identificirane dogodke: hipotenzija, hipotenzija med posegom, hipotenzija po posegu, znižanje krvnega tlaka, znižanje srednjega arterijskega tlaka, ortostatska hipotenzija in ortostatska intoleranca.

³ Respiratorna depresija vključuje naslednje identificirane dogodke: hipoksija, zmanjšanje frekvence dihanja, dispneja, zmanjšanje nasičenosti s kisikom, hipopneja, respiratorna depresija in motnje dihanja.

⁴ Podaljšan učinek zdravila zajema naslednje identificirane učinke: zapoznelo okrevanje po anesteziji, zaspanost in podaljšan terapevtski učinek zdravila.

* Glejte opis izbranih neželenih učinkov

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali, hipotenzija, respiratorna depresija in bradikardija so zdravstveni koncepti, ki zajemajo skupino dogodkov (glejte opombe 1–3 v preglednici 1); incidenca tistih, o katerih so poročali pri vsaj 1 % bolnikov, ki so prejeli remimazolam, je predstavljena v preglednici 2 po resnosti:

Preglednica 2: Izbrani neželeni učinki

Neželeni učinki Izraz za učinek, o katerem so poročali	Blagi	Zmerni	Hudi
Bradikardija			
Bradikardija	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Zmanjšanje srčne frekvence	1,2 %	0,6 %	0 %
Hipotenzija			
Znižanje krvnega tlaka	18 %	2,1 %	0 %
Hipotenzija	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Znižanje srednjega arterijskega tlaka	3 %	0,1 %	0 %
Hipotenzija med posegom	2,5 %	0,6 %	0 %
Respiratorna depresija			
Zmanjšanje nasičenosti s kisikom	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Hipoksija	3 %	0,3 %	0 %

Druge posebne populacije

Starejši bolniki in bolniki z oceno ASA-PS III–IV

Kardio-respiratorni učinki

V nadzorovanih preskušanjih pri splošni anesteziji je bila pogostnost dogodkov, vključenih v izraza hipotenzija in respiratorna depresija, pri bolnikih, starih ≥ 65 let, večja kot pri bolnikih, mlajših od 65 let (64,2 % v primerjavi s 35,4 % za hipotenzijo, 11,6 % v primerjavi s 5,8 % za respiratorno depresijo in 19 % v primerjavi s 4,5 % za bradikardijo). Pri bolnikih z oceno ASA-PS III–IV je bila pogostnost hipotenzije (70,2 % v primerjavi z 32,6 %), respiratorne depresije (15,7 % v primerjavi z 2,4 %) in bradikardije (18,1 % v primerjavi s 6,9 %) večja kot pri bolnikih z oceno ASA-PS I–II (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dolgotrajna sedacija

V nadzorovanih preskušanjih splošne anestezije so se pri bolnikih, starih ≥ 65 let, učinki, razvrščeni pod izrazom »podaljšan učinek zdravila«, pojavili pogosteje kot pri bolnikih, mlajših od 65 let (11 % v primerjavi z 2,3 %). Tudi pri bolnikih z oceno ASA-PS III–IV se je podaljšan učinek zdravila pojavil pogosteje kot pri bolnikih z oceno ASA-PS I–II (12,7 % v primerjavi z 1,2 %) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

O respiratorni depresiji (hipoksiji/zmanjšanju nasičenosti s kisikom) so poročali pri 2 od 8 preskušancev z zmerno jetrno okvaro in 1 od 3 preskušancev s hudo jetrno okvaro, ki so bili vključeni v namensko klinično preskušanje za oceno remimazolama pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pričakovani simptom prevelikega odmerjanja remimazolama je podaljšanje farmakološkega delovanja, ki se lahko kaže kot eden ali več navedenih znakov: hipotenzija, bradikardija in respiratorna depresija.

Obravnavanje prevelikega odmerjanja

Spremljati je treba bolnikove življenjske znake in uvesti podporne ukrepe glede na bolnikovo klinično stanje, vključno z zagotavljanjem prehodnosti dihalnih poti, zagotavljanjem ustrezne ventilacije in vzpostavljanjem ustreznega intravenskega dostopa. Bolniki lahko zlasti potrebujejo simptomatsko zdravljenje za kardiorespiratorne učinke ali učinke na osrednje živčevje.

Za popolno ali delno odpravljanje sedativnih učinkov benzodiazepinov je indiciran flumazenil, specifični antagonist benzodiazepinskih receptorjev, ki se lahko uporabi v primerih znanega prevelikega odmerjanja remimazolama ali suma nanj.

Flumazenil je namenjen kot dodatek k ustrezni obravnavi prevelikega odmerjanja benzodiazepinov, ne kot nadomestilo zanjo. Flumazenil odpravi samo učinke, ki jih sprožijo benzodiazepini, vendar ne odpravi učinkov drugih sočasno uporabljenih zdravil, npr. opioidov.

Bolnike, ki so prejeli flumazenil, je treba ustrezno obdobje po zdravljenju opazovati glede morebitnih znakov vnovične sedacije, respiratorne depresije in drugih preostalih učinkov benzodiazepinov.

Vendar, ker je razpolovni čas izločanja flumazenila približno enak kot pri remimazolamu, je tveganje za vnovično sedacijo po uporabi flumazenila majhno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholetiki, hipnotiki in sedativi, oznaka ATC: N05CD14.

Mehanizem delovanja

Remimazolam je zelo kratkotrajno delujoč benzodiazepinski sedativ/hipnotik. Učinki remimazolama na osrednje živčevje so odvisni od intravensko uporabljenega odmerka in prisotnosti ali odsotnosti drugih zdravil. Remimazolam se z veliko afiniteto veže na benzodiazepinska mesta gama aminomaslenokislinskih receptorjev tipa A [GABA_A], njegov karboksilnokislinski presnovek (CNS7054) pa ima približno 300-krat manjšo afiniteto za te receptorje. Remimazolam ne kaže jasne selektivnosti med različnimi podtipi receptorjev GABA_A.

Farmakodinamični učinki

Primarni farmakodinamični učinek remimazolama je sedacija in hipnoza.

Pri zdravih mladih odraslih so sedacijo opazili že po enkratnem bolusnem odmerku 0,05 do 0,075 mg/kg. Sedacija se začne 1 do 2 minuti po odmerjanju. Indukcija blage do zmerne sedacije je povezana z ravnmi v plazmi približno 0,2 µg/ml. Izgubo zavesti so opazili pri odmerkih 0,1 mg/kg (pri starejših bolnikih) ali 0,2 mg/kg (pri zdravih mladih odraslih) ter je bila povezana s koncentracijami v plazmi približno 0,65 µg/ml. Med vzdrževanjem anestezije so pri sočasni uporabi remifentanila koncentracije remimazolama v plazmi običajno v območju 1 µg/ml. Čas do popolne budnosti je bil za 0,075 mg/kg remimazolama 10 minut.

Remimazolam lahko po uporabi povzroči anterogradno amnezijo, zaradi katere se bolniki ne spomnijo dogodkov, ki so se zgodili med posegom.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost remimazolama temelji na dveh ključnih študijah, CNS7056-022 in ONO-2745-05, pri odraslih bolnikih (starih od 20 do 91 let) z oceno ASA-PS I–IV, ki so bili deležni različnih izbirnih operativnih posegov. Zbirka podatkov za remimazolam dodatno vključuje s propofolom nadzorovana klinična preskušanja pri srčnih operacijah (CNS7056-010 in CNS7056-011).

ONO-2745-05: To je bilo na Japonskem izvedeno multicentrično, randomizirano, vzporedno preskušanje faze IIb/III z remimazolamom v primerjavi s propofolom pri kirurških bolnikih z oceno

ASA razreda I ali II, ki so prejeli splošno anestezijo. Remimazolam je bil dan v odmerku 6 (n = 158) ali 12 mg/kg/h (n = 156) v kontinuirani intravenski infuziji do izgube zavesti. Po izgubi zavesti je bila začeta neprekinjena intravenska infuzija v odmerku 1 mg/kg/h, nato pa je bila hitrost infundiranja (največji dovoljeni odmerek je bil 2 mg/kg/h) ustrezno prilagojena glede na spremljanje splošnega stanja posameznih preiskovancev do konca operacije.

CNS7056-022: To je bilo evropsko potrditveno preskušanje za opredelitev neinferiorne učinkovitosti in boljše hemodinamske stabilnosti remimazolama v primerjavi s propofolom za indukcijo in vzdrževanje splošne anestezije med izbirnimi operativnimi posegi pri bolnikih z oceno ASA razreda III ali IV. Bolniki so bili naključno razporejeni v krak, ki je prejemal remimazolam (n = 270) ali propofol (n = 95). Remimazolam so dajali v odmerku 6 mg/min 3 minute, nato 2,5 mg/min 7 minut in 1,5 mg/min dodatnih 10 minut. Nato je bila splošna anestezija vzdrževana s hitrostjo infundiranja 1 mg/min s prilagoditvami med 0,7–2,5 mg/min na podlagi spremljanja splošnega stanja posameznih preiskovancev do konca operacije.

Primarni opazovani dogodki v ključnih kliničnih preskušanjih so bili opredeljeni kot:

- Odstotek časa vzdrževanja splošne anestezije z indeksom Narcotrend (NCI) ≤ 60 (CNS7056-022)
- Funkcionalna sposobnost splošnega anestetika, ocenjena s sklopom treh spremenljivk: »intraoperativno prebujanje ali priklic«, »zahteva po rešilni sedaciji z drugimi sedativi« in »gibanje telesa« (ONO-2745-05).

Primarni opazovani dogodek je bil dosežen v obeh kliničnih preskušanjih (glejte preglednico 3). Vsi odmerki remimazolama niso bili inferiorni v primerjavi s propofolom.

Preglednica 3: Primarni opazovani dogodki iz ključnih kliničnih preskušanj

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Sposobnost kot splošni anestetik	-	-	100 %	100 %	100 %
Povprečni čas po indeksu Narcotrend ≤ 60	95 %	99 %	-	-	-

Indukcijski odmerek 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) ali 12 mg/kg/h (3); RMZ; remimazolam, PROP: propofol

Pri CNS7056-022 je bila hemodinamska stabilnost, ocenjena kot absolutna ali relativna hipotenzija in uporaba vazopresorjev, ključni sekundarni opazovani dogodek. Ta je bil ocenjen v obdobju pred začetkom operacije, podatki pa so povzeti v preglednici 4. Bolniki, zdravljeni z remimazolamom, so imeli manj učinkov srednjega arterijskega tlaka (*mean arterial pressure*, MAP) v 1 minuti pod 65 mmHg in manj učinkov odmerjanja vazopresorja.

Preglednica 4: Sekundarni opazovani dogodki kliničnega preskušanja 3. faze CNS7056-022

Opazovani dogodek	Remimazolam N = 270	Propofol N = 95
MAP < 65 mmHg MAP < 65 mmHg od začetka IMP do 15 minut po prvem rezu v kožo tekom 1 minute, število učinkov Mediana ± standardno odstopanje 95-% IZ Mediana (najmanjša vrednost, največja vrednost) Razlika povprečij najmanjših kvadratov med terapijami (95-% IZ)	 6,62 ± 6,604 (od 5,83 do 7,41) 5 (2, 10)	 8,55 ± 8,944 (od 6,75 do 10,4) 6 (3, 11)
Uporaba norepinefrina Bolusi norepinefrina ali infuzija ali neprekinjena infuzija tekom 2 minut, število učinkov Mediana ± standardno odstopanje 95-% IZ Mediana (najmanjša vrednost, največja vrednost) Razlika povprečij najmanjših kvadratov med terapijami (95-% IZ)	 14,06 ± 13,540 (od 12,4 do 15,7) 12 (0, 63)	 19,86 ± 14,560 (od 16,9 do 22,8) 21 (0, 66)
MAP < 65 mmHg IN/ALI uporaba norepinefrina Število učinkov Mediana ± standardno odstopanje 95-% IZ Mediana (najmanjša vrednost, največja vrednost) Razlika povprečij najmanjših kvadratov med terapijami (95-% IZ)	 20,68 ± 16,444 (od 18,7 do 22,6) 21 (0, 68)	 28,41 ± 17,468 (od 24,9 do 31,9) 30 (0, 75)

IMP = zdravilo v preskušanju [investigational medicinal product]; MAP = srednji arterijski tlak

Profil začetka delovanja in okrevanja remimazolama je bil opredeljen s sekundarnimi opazovanimi dogodki časa do učinka, ocenjenimi v ključnih kliničnih preskušanjih. V vsakem preskušanju je bil čas do končnih opazovanih dogodkov okrevanja nekoliko daljši v skupinah z remimazolamom kot v skupini s propofolom (preglednica 5).

Preglednica 5: Končni opazovani dogodki indukcije in okrevanja v kliničnih preskušanjih faze 3

Mediani čas	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Končni opazovani dogodki indukcije					
- Čas do izgube zavesti	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
Bolniki (n)	268	95	150	150	75
95-% IZ	2,5–2,8 min	3,0–3,2 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Končni opazovani dogodki okrevanja					
Čas od prenehanja dajanja IMP [§] do					
- Ekstubacije	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Bolniki (n)	263	95	150	150	75
95-% IZ	11–13 min	10–12 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	8; 18 min	8; 15 min	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Prebuditve [#]	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Bolniki (n)	257	95	150	150	75
95-% IZ	13–17 min	10–13 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Orientacije ^{##}	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Bolniki (n)	262	95	149	149	75
95-% IZ	47–61 min	27–33 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Ocena (Aldrete) ≥ 9	53 min	37 min			
Bolniki (n)	260	94			
95-% IZ	44 – 58 min	28 – 45 min			
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min	NA	NA	NA
...Min; Max	NA	NA			
- Odpust iz operacijske sobe			25 min	25 min	16 min
Bolniki (n)			150	150	75
95-% IZ			NA	NA	NA
Q1; Q3	NA	NA	NA	NA	NA
Min; Max			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Indukcijski odmerki remimazolama (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h ali (3) 12 mg/kg/h, (4) odmerek propofola ekvipotenten remimazolama

ONO-2745-05: odpiranje oči; CNS7056-022: odzivanje na glasovne ukaze (MOAA/S≥4)

ONO-2745-05: navedba datuma rojstva; CNS7056-022: orientacija glede na prostor, čas, situacijo in osebo

§ Zdravilo v preskušanju

Klinična varnost

Pojavnost neželenih učinkov med zdravljenjem je bila v preskušanjih, nadzorovanih s propofolom, v skupinah z nizkim indukcijskim odmerkom remimazolama 90,7-%, v skupinah z visokim indukcijskim odmerkom remimazolama 83,7-%, v skupinah s propofolom pa 92,5-%. V skupinah, ki so prejemale odmerke remimazolama, je bila v primerjavi s skupinami, ki so prejemale propofol, manjša zlasti pojavnost hemodinamičnih neželenih učinkov (preglednica 6).

Preglednica 6: Število bolnikov z neželenimi dogodki hemodinamske nestabilnosti v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s propofolom

Skupno število bolnikov	remimazolam N = 671	propofol N = 226
Število bolnikov z dogodki		
Hipotenzija n (n/N%) [95-% IZ]	344 (51,3 %) [47,5-55,0]	150 (66,4 %) [59,0-72,2]
Bradikardija n (n/N%) [95-% IZ]	96 (14,3 %) [11,9-17,2]	50 (22,1 %) [17,2-28,0]

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Byfavo za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri splošni anesteziji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Remimazolam se daje intravensko.

Porazdelitev

Povprečni porazdelitveni razpolovni čas ($t_{1/2\alpha}$) remimazolama je 0,5 do 2 min. Volumen njegove porazdelitve (V_d) je 0,9 l/kg. Remimazolam in njegov glavni presnovek (CNS7054) se zmerno (~90 %) vežeta na beljakovine v plazmi, predvsem na album.

Biotransformacija

Remimazolam je estrsko zdravilo, ki se hitro pretvori v farmakološko neaktiven presnovek karboksilne kisline (CNS7054) s CES-1, ki se večinoma nahaja v jetrih. Glavna pot presnove remimazolama je pretvorba v CNS7054, ki se nato v majhnem obsegu presnavlja s hidroksilacijo in glukuronidacijo. Pretvorbo v CNS7054 uravnavajo jetrne karboksilesteraze (predvsem tip 1A), pri čemer encimi citokroma P450 ne prispevajo pomembno. Študije *in vitro* niso pokazale, da bi remimazolam ali CNS7054 zavirala izoencime citokroma P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 in CYP2C8. Pri človeku ni indukcije glavnih inducibilnih izoencimov P450 1A2, 2B6 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale klinično pomembnega vpliva zaviralcev in substratov encima CES na presnovo remimazolama. Remimazolam ni bil pomemben substrat skupine prenašalcev zdravil pri človeku (OATP1B1, OATP1B3, BCRP in MDR1 (P-glikoprotein)). Enako velja tudi za CNS7054, ki so ga testirali za MRP2-4. Nasprotno je bilo ugotovljeno, da je CNS7054 substrat prenašalcev MDR1 in BCRP. Pri remimazolamu in CNS7054 niso opazili pomembnega zaviranja ali pa sploh niso opazili zaviranja prenašalcev zdravil OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP ali MDR1 pri človeku.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja remimazolama ($t_{1/2\beta}$) je od 7 do 11 minut. Simulirani kontekstno občutljivi razpolovni čas po 4-urni infuziji je $6,6 \pm 2,4$ minute. Očistek je visok (68 ± 12 l/h) in ni povezan s telesno maso. Pri zdravih preskušancih se vsaj 80 % odmerka remimazolama izloči z urinom v obliki CNS7054 v 24 urah. V urinu so zaznali samo sledi (< 0,1 %) nespremenjenega remimazolama.

Linearnost

Razmerje med odmerkom remimazolama in največjo koncentracijo remimazolama v plazmi (C_{max}) ter skupno izpostavitvijo ($AUC_{0-\infty}$) pri človeških prostovoljcih kaže na od odmerka odvisno razmerje v razponu odmerkov 0,01–0,5 mg/kg.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Starost nima pomembnega učinka na farmakokinetiko remimazolama (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ledvično odpovedjo do končne ledvične odpovedi, ki ne potrebujejo dialize (vključno z bolniki z vrednostjo GFR < 15 ml/min) se farmakokinetika remimazolama ni spremenila (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Huda okvara delovanja jeter je povzročila zmanjšanje očistka in posledično podaljšano okrevanje po sedaciji (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Naslednjih neželenih učinkov niso opazili v kliničnih preskušanjih, vendar so jih opazili pri živalih, ki so jim infundirali raztopino v koncentraciji, podobno tistim, ki se uporabljajo v klinični praksi: primarne lezije zaradi mehanskega draženja stene žil pri postopku punkcije se lahko poslabšajo zaradi koncentracij remimazolama nad 1 do 2 mg/ml (pri infundiranju) ali nad 5 mg/ml pri bolusnem dajanju.

Razmnoževanje in razvoj

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, izvedene pri največjem odmerku, ki so ga živali prenašale, niso pokazale vpliva na plodnost samcev ali samic ter na parametre razmnoževalne funkcije. V študijah embriotoksičnosti pri podganah in kuncih, tudi pri največjih odmerkih, ki so povzročili toksičnost pri materi, so opazili le zanemarljive embriotoksične učinke (zmanjšano maso ploda ter rahlo zvečano incidenco zgodnje in skupne resorpcije). Remimazolam in njegov glavni presnovek se izločata v materino mleko pri podganah, kuncih in ovcah. Neaktivni glavni presnovek CNS7054 so zaznali v plazmi sesajočih kunčjih mladičev. Pri sesnih jagnjetih je peroralna uporaba mleka z dodatkom remimazolama povzročila zanemarljivo biološko uporabnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dekstran 40 za injiciranje
laktoza monohidrat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilnost med zdravilom Byfavo in sočasno uporabljenimi raztopinami lahko povzroči obarjanje/motnost, kar lahko povzroči okluzijo mesta žilnega pristopa. Zdravilo Byfavo inkompatibilno z raztopino Ringerjevega laktata (znano tudi kot raztopina natrijevega laktata (ali Hartmannova raztopina)), raztopino Ringerjevega acetata in raztopino Ringerjevega bikarbonata za infundiranje ter drugimi alkalnimi raztopinami, ker je topnost zdravila pri pH 4 ali več nizka.

Zdravila ne smemo mešati ali sočasno dajati po isti infuzijski liniji z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte viale:

4 leta

Stabilnost med uporabo po rekonstituciji

Po rekonstituciji je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost med uporabo za 24 ur pri temperaturi od 20 °C do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino porabiti takoj, razen v primerih, ko način odpiranja/rekonstitucije/redčenja ne predstavlja tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla vrste 1 z zamaškom (iz bromobutilne gume) in tesnilom (iz aluminija) z zeleno polipropilensko dvižno zaporko.

Velikost pakiranja: pakiranje z 10 vialami

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošni varnostni ukrepi

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Rekonstitucijo in redčenje zdravila je treba izvajati z uporabo aseptičnih tehnik. Ko je viala odprta, jo je treba uporabiti takoj (poglavje 6.3).

Navodila za rekonstitucijo

Zdravilo Byfavo rekonstituirajte tako, da mu dodate 10 ml 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje in nežno mešate, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Rekonstituirano zdravilo Byfavo je bistro in brezbarvno do svetlo rumeno. Če opazite vidne delce ali spremembo barve, morate raztopino zavreči.

Navodila za redčenje

Za uporabo je treba rekonstituirano raztopino dodatno razredčiti. Ustrezen volumen rekonstituirane raztopine remimazolama je treba odvzeti iz vial(-e) in jo dodati v brizgo ali vrečko za infundiranje z 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, s čimer dosežemo končno koncentracijo 1–2 mg/ml remimazolama (preglednica 7).

Preglednica 7: Navodila za redčenje

Rekonstituirana raztopina	Končna koncentracija 2 mg/ml	Končna koncentracija 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg, rekonstituirano z 10 ml)	10 ml rekonstituirane raztopine razredčite s 15 ml raztopine natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje	10 ml rekonstituirane raztopine razredčite s 40 ml raztopine natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje

Za navodila o uporabi glejte poglavje 4.2.

Dajanje z drugimi tekočinami

Če je zdravilo Byfavo rekonstruirano v raztopini natrijevega klorida (0,9 %), kot je opisano zgoraj, je združljivo z:

5-% m/v raztopino glukoze za intravensko infundiranje,

20-% m/v raztopino glukoze za infundiranje,

0,45-% m/v raztopino natrijevega klorida in 5-% m/v raztopino glukoze za infundiranje,

0,9-% m/v raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje,

Ringerjevo raztopino (8,6 g/l natrijevega klorida, 0,3 g/l kalijevega klorida, 0,33 g/l kalcijevega klorida dihidrata).

Tega zdravila se ne sme mešati ali dajati sočasno po isti infuzijski liniji z zdravili, ki niso tekočine, opisane v tem poglavju.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PAION Deutschland GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Nemčija

Tel: +800 4453 4453

E-naslov: info@paion.com

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1505/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. marec 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Nizozemska

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet, usklajenim z datumom prve registracije.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Byfavo 20 mg prašek za raztopino za injiciranje
remimazolam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje remimazolamijev besilat v količini, ki ustreza 20 mg remimazolama.
Koncentracija po rekonstituciji: 2,5 mg/ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dekstran 40 za injiciranje, laktoza monohidrat, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje
10 vial

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1505/001 pakiranje z 10 vialami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Steklena viala 12 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Byfavo 20 mg prašek za raztopino za injiciranje
remimazolam
iv.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Po rekonstituciji: 2,5 mg/ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Byfavo 50 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za injiciranje/infundiranje remimazolam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje remimazolamijev besilat v količini, ki ustreza 50 mg remimazolama.
Koncentracija po rekonstituciji (5 mg/ml)
Koncentracija po razredčenju: 1 ali 2 mg/ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dekstran 40 za injiciranje, laktoza monohidrat, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje
10 vial

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in razredčenju
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1505/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Steklena viala 12 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Byfavo 50 mg prašek za **koncentrat**
remimazolam
iv. po rekonstituciji in razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Byfavo 20 mg prašek za raztopino za injiciranje remimazolam

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Byfavo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Byfavo
3. Kako se daje zdravilo Byfavo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Byfavo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Byfavo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Byfavo vsebuje učinkovino remimazolam.
Remimazolam spada v skupino snovi, znanih kot benzodiazepini.

Zdravilo Byfavo je sedativ, ki se daje pred zdravniško preiskavo ali posegom, da se počutite sproščeno in zaspano (sedirano).

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Byfavo

Zdravila Byfavo vam ne smejo dati:

- če ste alergični na remimazolam ali druge benzodiazepine (kot je midazolam) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate nestabilno obliko bolezni, imenovane miastenija gravis (šibkost mišic), pri kateri vaše mišice v prsnem košu, ki vam pomagajo pri dihanju, postanejo šibke.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila Byfavo se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če imate kakršno koli resno bolezen ali stanje, zlasti:

- če imate zelo nizek ali zelo visok krvni tlak ali ste nagnjeni k omedlevici;
- če imate težave s srcem, zlasti zelo počasen in/ali nereden (aritmičen) srčni utrip;
- če imate kakršne koli težave z dihanjem, vključno s kratko sapo;
- če imate hude težave z jetri;
- če imate bolezen, imenovano miastenija gravis, pri kateri so vaše mišice šibke;
- če redno jemljete rekreacijske droge ali če ste imeli v preteklosti težave z odvisnostjo od drog.

Zdravilo Byfavo lahko povzroči začasno izgubo spomina. Preden vas odpustijo iz bolnišnice ali klinike, vas bo zdravnik ocenil in vam ustrezno svetoval.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Byfavo se ne sme dajati bolnikom, mlajšim od 18 let, ker pri otrocih in mladostnikih ni bilo preskušeno.

Druga zdravila in zdravilo Byfavo

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še posebej:

- opioide (vključno z zdravili proti bolečini, kot so morfin, fentanil in kodein, ali nekatera zdravila proti kašlju ali zdravila, ki se uporabljajo za nadomestno zdravljenje);
- antipsihotike (zdravila za zdravljenje psihiatričnih bolezni);
- anksiolitike (pomirjevala ali zdravila, ki zmanjšujejo tesnobo);
- zdravila, ki povzročajo sedacijo (na primer temazepam ali diazepam);
- antidepresive (zdravila za zdravljenje depresije);
- nekatere antihistaminike (zdravila za zdravljenje alergij);
- nekatere antihipertenzive (zdravila za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka).

Pomembno je, da zdravnika ali medicinsko sestro obvestite, če jemljete druga zdravila, saj lahko sočasna uporaba več kot enega zdravila spremeni učinek teh zdravil.

Zdravilo Byfavo skupaj z alkoholom

Alkohol lahko spremeni učinek zdravila Byfavo. Povejte zdravniku ali medicinski sestri:

- koliko alkohola pijete redno in ali imate težave z uživanjem alkohola.

Ne pijte alkohola 24 ur preden vam dajo zdravilo Byfavo.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Byfavo, če ste noseči, ali menite, da bi lahko bili noseči. Povejte zdravniku, če ste noseči, ali če menite, da bi lahko bili noseči.

Če dojite, ne smete dojeti še 24 ur po uporabi tega zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Byfavo povzroča zaspanost, pozabljivost in vpliva na vašo sposobnost koncentracije. Čeprav ti učinki hitro izzvenijo, ne smete voziti in upravljati strojev, dokler ti učinki v celoti ne izginejo. O tem, kdaj lahko znova vozite ali upravljate stroje, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Byfavo vsebuje dekstran 40 za injiciranje

Ena viala tega zdravila vsebuje 79,13 mg dekstrana 40 za injiciranje. Dekstrani lahko redko povzročijo hude alergijske reakcije. Če imate težave z dihanjem, otekanje ali se počutite omotično, takoj poiščite zdravniško pomoč.

3. Kako se daje zdravilo Byfavo

Zdravnik bo določil ustrezní odmerek za vas.

Med posegom bodo spremljali vaše dihanje, srčni utrip in krvni tlak, zdravnik pa bo odmerek po potrebi prilagodil.

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta zdravilo Byfavo injicirala v veno (v krvni obtok) pred zdravniško preiskavo ali posegom in med njim. Zdravilo Byfavo se pred uporabo zmeša s sterilno fiziološko raztopino.

Po posegu

Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta po sedaciji nekaj časa spremljala, da se prepričata, da se počutite dobro in da greste lahko domov.

Če ste prejeli preveč zdravila Byfavo

Če ste prejeli preveč zdravila Byfavo, se lahko pojavijo naslednji simptomi:

- lahko se počutite omotično,
- lahko ste zmedeni,
- lahko ste zaspani,
- vaš vid je lahko zamegljen ali imate nehotene očesne gibe (plešoče oči),
- lahko ste razdražljivi,
- lahko se počutite šibki,
- krvni tlak se lahko zniža,
- srčni utrip se lahko upočasni,
- dihanje lahko postane počasno in plitko,
- lahko izgubite zavest.

Zdravnik bo vedel, kako vas mora zdraviti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizek krvni tlak
- nenavadno počasno ali plitko dihanje (in nizka raven kisika v krvi)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- počasen srčni utrip
- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zaspanost
- občutek mrazenja
- mrzlica
- kolcanje

Neznana (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- nenadna, huda alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli od neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Byfavo

Za shranjevanje zdravila so odgovorni strokovnjaki v bolnišnici.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana 24 ur pri temperaturi od 20 °C do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino porabiti takoj, razen v primerih, ko način odpiranja/rekonstitucije/redčenja ne predstavlja tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik (glejte poglavje 6.3 v povzetku glavnih značilnosti zdravila).

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne delce ali spremembo barve.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Byfavo

- Učinkovina je remimazolam. Ena viala vsebuje remimazolamijev besilat v količini, ki ustreza 20 mg remimazolama. Po rekonstituciji en ml vsebuje 2,5 mg remimazolama.
- Druge sestavine zdravila so:
 - dekstran 40 za injiciranje
 - laktoza monohidrat
 - klorovodikova kislina
 - natrijev hidroksid

Glejte poglavje 2 »Zdravilo Byfavo vsebuje dekstran 40 za injiciranje«.

Izgled zdravila Byfavo in vsebina pakiranja

Zdravilo Byfavo je bel ali skoraj bel prašek za raztopino za injiciranje.

Velikosti pakiranja

Pakiranje z 10 vialami

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

Proizvajalec

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Nizozemska

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България	Luxembourg/Luxemburg

PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	PAION Deutschland GmbH Тél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	Magyarország PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	Malta PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Nederland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Eesti PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Norge PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
Ελλάδα Viatrix Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	Österreich PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
España Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U. Tel: + 34 900 102 712	Polska Mylan Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
France Viatrix Santé Тél: +33 4 37 25 75 00	Portugal PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Hrvatska PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	România BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
Ireland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Slovenija PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Ísland PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	Slovenská republika PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Italia Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	Suomi/Finland PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
Κύπρος PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	Sverige PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Latvija PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	United Kingdom (Northern Ireland) PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Byfavo 20 mg prašek za raztopino za injiciranje

SAMO ZA INTRAVENSKO UPORABO

Zdravilo je treba pred uporabo rekonstituirati z raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje

Pred uporabo pozorno preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Remimazolam smejo dajati le zdravstveni delavci z izkušnjami s sedacijo. Bolnika mora ves čas spremljati zdravstveni delavec, ki ne sodeluje pri izvajanju posega in katerega edina naloga je spremljanje bolnika. Celotno osebje mora biti usposobljeno za zaznavanje in obravnavanje obstrukcije dihalnih poti, hipoventilacije in apneje, vključno z vzdrževanjem dihalnih poti bolnika, podporno ventilacijo in srčno-žilnim oživljanjem. Neprekinjeno je treba spremljati delovanje bolnikovih dihal in srca. Na voljo morajo biti reanimacijska zdravila ter oprema za obnovitev prehodnosti dihalnih poti, in vrečka/ventil/maska za ventilacijo, primerni za starost in velikost bolnika. Antagonist benzodiazepinov (flumazenil, zdravilo za zaviranje učinkov remimazolama) mora biti na voljo za takojšnjo uporabo.

Navodila za rekonstitucijo

Opomba: Med ravnanjem z zdravilom Byfavo, njegovo pripravo in uporabo je treba strogo uporabljati aseptične tehnike.

Za rekonstitucije uporabite sterilno iglo, 10-ml sterilno injekcijsko brizgo, odstranite zaporko vial, prebodite zamašek vial pod kotom 90° in dodajte 8,2 ml 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje. Pri tem usmerite curek fiziološke raztopine na steno vial. Nežno vrtite vialo, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena. Končna koncentracija remimazolama v viali je 2,5 mg/ml.

Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati in se prepričati, da v njej ni delcev in da ni spremenila barve. Če so prisotni delci ali je spremenila barvo, je treba raztopino zavreči.

Rekonstituirana raztopina je namenjena samo enkratni uporabi. Neuporabljeno raztopino je treba odstraniti skladno z lokalnimi zahtevami.

Inkompatibilnosti

Zdravilo Byfavo je inkompatibilno z raztopino Ringerjevega laktata (znano tudi kot sestavljena raztopina natrijevega laktata ali Hartmannova raztopina), raztopino Ringerjevega acetata in raztopino Ringerjevega bikarbonata za infundiranje.

Zdravila po rekonstituciji ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena spodaj.

Združljivost

Ugotovljeno je, da je zdravilo Byfavo združljivo z naslednjimi intravenskimi tekočinami, kadar se daje skozi isto intravensko linijo:

- raztopina glukoze (5 %) za injiciranje,
- raztopina glukoze (20 %) za injiciranje,
- raztopina glukoze (5 %) in natrijevega klorida (0,45 %) za injiciranje,
- Ringerjeva raztopina,
- raztopina natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje.

Združljivosti z drugimi intravenskimi tekočinami niso ugotavljali.

Rok uporabnosti

Po rekonstituciji je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost med uporabo za 24 ur pri temperaturi od 20 °C do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino porabiti takoj, razen v primerih, ko način odpiranja/rekonstitucije/redčenja ne predstavlja tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik.

Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Navodilo za uporabo

Byfavo 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje remimazolam

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Byfavo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Byfavo
3. Kako se daje zdravilo Byfavo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Byfavo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Byfavo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Byfavo vsebuje učinkovino remimazolam. To zdravilo spada v skupino zdravil, imenovanih benzodiazepini. Zdravilo Byfavo se uporablja za izgubo zavesti (spanje) med operacijami.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Byfavo

Zdravila Byfavo vam ne smejo dati:

- če ste alergični na remimazolam ali druge benzodiazepine (kot je midazolam) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate nestabilno obliko bolezni, imenovane miastenija gravis (šibkost mišic), pri kateri vaše mišice v prsnem košu, ki vam pomagajo pri dihanju, postanejo šibke.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila Byfavo se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če imate kakršno koli resno bolezen ali stanje, zlasti:

- če imate zelo nizek ali zelo visok krvni tlak ali ste nagnjeni k omedlevici;
- če imate težave s srcem, zlasti zelo počasen in/ali nereden (aritmичen) srčni utrip;
- če imate kakršne koli težave z dihanjem, vključno s kratko sapo;
- če imate hude težave z jetri;
- če imate bolezen, imenovano miastenija gravis, pri kateri so vaše mišice šibke;
- če redno jemljete rekreacijske droge ali če ste imeli v preteklosti težave z odvisnostjo od drog.

Zdravilo Byfavo lahko povzroči začasno izgubo spomina. Preden vas odpustijo iz bolnišnice ali klinike, vas bo zdravnik ocenil in vam ustrezno svetoval.

Nekateri bolniki lahko po operaciji doživijo nenadno zmedenost (delirij). Ta je pogostejši pri bolnikih, ki imajo večje operacije, so starejši, imajo težave s spominom, so deležni anestezije/sedacije, ki je globoka in/ali dolgotrajna, ali imajo okužbe. Bolniki z delirijem morda težko sledijo pogovoru, so včasih bolj zmedeni od ostalih, postanejo vznemirjeni in nemirni ali zaspani in zelo počasni ter imajo žive sanje ali slišijo zvoke ali glasove, ki ne obstajajo. Zdravnik bo ocenil vaše stanje in določil potrebno zdravljenje za njegovo obravnavo.

Benzodiazepini včasih povzročijo učinke, ki so nasprotni od tistih, ki naj bi jih povzročili. Morda boste zasledili, da se imenujejo tudi »paradoksalni« učinki. Mednje med drugim sodijo agresivno vedenje, vznemirjenost in tesnoba. Ti učinki so pogostejši pri starejših ljudeh, ki prejmejo velike odmerke zdravila ali ki zdravilo prejmejo hitro.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Byfavo se ne sme dajati bolnikom, mlajšim od 18 let, ker pri otrocih in mladostnikih ni bilo preskušeno.

Druga zdravila in zdravilo Byfavo

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še posebej:

- opioide (vključno z zdravili proti bolečini, kot so morfin, fentanil in kodein, ali nekatera zdravila proti kašlju ali zdravila, ki se uporabljajo za nadomestno zdravljenje);
- antipsihotike (zdravila za zdravljenje psihiatričnih bolezni);
- anksiolitike (pomirjevala ali zdravila, ki zmanjšujejo tesnobo);
- zdravila, ki povzročajo sedacijo (na primer temazepam ali diazepam);
- antidepresive (zdravila za zdravljenje depresije);
- nekatere antihistaminike (zdravila za zdravljenje alergij);
- nekatere antihipertenzive (zdravila za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka).

Pomembno je, da zdravnika ali medicinsko sestro obvestite, če jemljete druga zdravila, saj lahko sočasna uporaba več kot enega zdravila spremeni učinek teh zdravil.

Zdravilo Byfavo skupaj z alkoholom

Alkohol lahko spremeni učinek zdravila Byfavo. Zdravniku ali medicinski sestri povejte, koliko alkohola pijete redno ali če ste imeli oz. imate težave z alkoholom.

Ne pijte alkohola 24 ur preden vam dajo zdravilo Byfavo.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Byfavo, če ste noseči, ali menite, da bi lahko bili noseči. Povejte zdravniku, če ste noseči, ali če menite, da bi lahko bili noseči.

Če dojite, ne smete dojit še 24 ur po uporabi tega zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Byfavo povzroča zaspanost, pozabljivost in vpliva na vašo sposobnost koncentracije. Čeprav ti učinki hitro izzvenijo, ne smete voziti in upravljati strojev, dokler ti učinki v celoti ne izginejo. O tem, kdaj lahko znova vozite ali upravljate stroje, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Byfavo vsebuje dekstran 40 za injiciranje

Ena viala tega zdravila vsebuje 198 mg dekstrana 40 za injiciranje. Dekstrani lahko redko povzročijo hude alergijske reakcije. Če imate težave z dihanjem, otekanje ali se počutite omotično, takoj poiščite zdravniško pomoč.

3. Kako se daje zdravilo Byfavo

Zdravnik bo določil ustrezní odmerek za vas.

Med posegom bodo spremljali vaše dihanje, srčni utrip in krvni tlak, zdravnik pa bo odmerek po potrebi prilagodil.

Zdravnik ali medicinska sestra vam bo zdravilo Byfavo dal(-a) z injekcijo v veno (krvni obtok) pred in med operacijo. Zdravilo Byfavo se pred uporabo zmeša s sterilno raztopino natrijevega klorida, s čimer se pripravi raztopina. Morda boste potrebovali več zdravil, da boste lahko zaspali, ostali brez bolečin, ustrezno dihali in ohranili enakomeren krvni tlak. Zdravnik se bo odločil, katera zdravila boste potrebovali.

Pričakuje se, da bo čas do okrevanja po koncu dajanja zdravila 12–15 minut.

Če ste prejeli preveč zdravila Byfavo

Če ste prejeli preveč zdravila Byfavo, se lahko pojavijo naslednji simptomi:

- krvni tlak vam lahko pade
- vaš srčni utrip se lahko upočasni
- vaše dihanje lahko postane počasno in plitvo

Vaš zdravnik bo vedel, kako vas zdraviti.

Če imate kakršna koli vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- počasno bitje srca
- nizek krvni tlak
- slabost (navzea)
- bruhanje

Pogosti (pojavi se lahko pri 1 od 10 bolnikov)

- vznemirjenost
- glavobol
- omotica
- nenavadno počasno ali plitko dihanje (in nizka raven kisika v krvi)
- dolgotrajna zaspanost ali nezavest po operaciji
- mrzlica

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- kolcanje
- abnormalen položaj jezika v ustih (visoko, proti nebu in bolj zadaj v ustih, kot običajno)
- občutek mrazenja

Neznano (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- nenadna, huda alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli od neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Byfavo

Za shranjevanje zdravila so odgovorni strokovnjaki v bolnišnici.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana 24 ur pri temperaturi od 20 °C do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino porabiti takoj, razen v primerih, ko način odpiranja/rekonstitucije/redčenja ne predstavlja tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik (glejte poglavje 6.3 v povzetku glavnih značilnosti zdravila).

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne delce ali spremembo barve.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Byfavo

- Učinkovina je remimazolam. Ena viala vsebuje remimazolamijev besilat v količini, ki ustreza 50 mg remimazolama. Po rekonstituciji en ml vsebuje 5 mg remimazolama, ki se pred uporabo dodatno razredči. Vaš zdravnik bo določil najprimernejšo količino za vas.
- Druge sestavine zdravila so:
 - dekstran 40 za injiciranje
 - laktoza monohidrat
 - klorovodikova kislina
 - natrijev hidroksid

Glejte poglavje 2 »Zdravilo Byfavo vsebuje dekstran 40 za injiciranje«.

Izgled zdravila Byfavo in vsebina pakiranja

Zdravilo Byfavo je bel ali skoraj bel prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje (prašek za koncentrat).

Velikosti pakiranja

Pakiranje z 10 vialami

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

PAION Deutschland GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Nemčija

Proizvajalec

PAION Netherlands B.V.

Vogt 21

6422 RK Heerlen

Nizozemska

PAION Deutschland GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	Luxembourg/Luxemburg PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	Magyarország PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	Malta PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Nederland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Eesti PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Norge PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
Ελλάδα Viatrix Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	Österreich PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
España Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U. Tel: + 34 900 102 712	Polska Mylan Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
France Viatrix Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	Portugal PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Hrvatska PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	România BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
Ireland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Slovenija PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Ísland PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	Slovenská republika PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Italia Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	Suomi/Finland PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
Κύπρος PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	Sverige PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Latvija PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	United Kingdom (Northern Ireland) PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Byfavo 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje

SAMO ZA INTRAVENSKO UPORABO

Zdravilo je treba pred uporabo z raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje rekonstituirati in dodatno razredčiti

Pred uporabo pozorno preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Remimazolam smejo dajati le zdravniki z izkušnjami z anestezijo, ki delujejo v bolnišnicah ali ustrezno opremljenih enotah za dnevno terapijo.

Nenehno je treba spremljati delovanje bolnikovih obtočil in dihal (npr. z EKG, pulzno oksimetrije), pri čemer morajo biti ves čas na voljo pripomočki za vzdrževanje odprtih dihalnih poti in umetno predihavanje ter drugi pripomočki za oživljanje.

Navodila za uporabo

Splošni varnostni ukrepi

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo. Rekonstitucijo in redčenje zdravila je treba izvajati z uporabo aseptičnih tehnik. Ko je viala odprta, jo je treba uporabiti takoj (poglavje 6.3 v povzetku glavnih značilnosti zdravila). Da preprečite strjevanje, iglo vstavite pod kotom 45–60° z odprtino na konici igle obrnjeno navzgor (tj. proč od zamaška), kar včasih imenujemo tudi »s poševnim delom navzgor«. Začnite z nežnim pritiskom in ga postopoma povečajte ob vvodu igle v vialo. Ko poševni rob igle predre zamašek, mora biti igla pod kotom 90°.

Navodila za rekonstitucijo

Zdravilo Byfavo rekonstituirajte tako, da mu dodate 10 ml 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje in nežno mešate, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Rekonstituirano zdravilo Byfavo je bistro in brezbarvno do svetlo rumeno. Če opazite vidne delce ali spremembo barve, morate raztopino zavreči.

Navodila za redčenje

Za uporabo je treba rekonstituirano raztopino dodatno razredčiti. Ustrezen volumen rekonstituirane raztopine remimazolama je treba odvzeti iz vial(-e) in jo dodati v brizgo ali vrečko za infundiranje z 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, s čimer dosežemo končno koncentracijo 1–2 mg/ml remimazolama (preglednica 1).

Preglednica 1: Navodila za redčenje

Rekonstituirana raztopina	Končna koncentracija 2 mg/ml	Končna koncentracija 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg, rekonstituirano z 10 ml)	10 ml rekonstituirane raztopine razredčite s 15 ml raztopine natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje	10 ml rekonstituirane raztopine razredčite s 40 ml raztopine natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje

Dajanje z drugimi tekočinami

Če je zdravilo Byfavo rekonstruirano v raztopini natrijevega klorida (0,9 %), kot je opisano zgoraj, je združljivo z:

5-% raztopino glukoze za intravensko infundiranje,

20-% m/v raztopino glukoze za infundiranje,

0,45-% m/v raztopino natrijevega klorida in 5-% m/v raztopino glukoze za infundiranje,

0,9-% raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje,

Ringerjevo raztopino (8,6 g/l natrijevega klorida, 0,3 g/l kalijevega klorida, 0,33 g/l kalcijevega klorida dihidrata).

Tega zdravila se ne sme mešati ali dajati sočasno po isti infuzijski liniji z zdravili, ki niso tekočine, opisane v tem poglavju.

Inkompatibilnosti

Inkompatibilnost med zdravilom Byfavo in sočasno uporabljenimi raztopinami lahko povzroči precipitacijo/motnost, ki lahko povzroči okluzijo mesta žilnega dostopa. Zdravilo Byfavo je inkompatibilno z raztopino Ringerjevega laktata (znano tudi kot sestavljena raztopina natrijevega laktata ali Hartmannova raztopina), raztopino Ringerjevega acetata, raztopino Ringerjevega bikarbonata za infundiranje in drugimi alkalnimi raztopinami, saj je topnost zdravila pri pH od 4 navzgor nizka.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali sočasno dajati skozi isto infuzijsko linijo, razen z zdravili, omenjenimi v spodnjem razdelku »Dajanje z drugimi tekočinami«.

Stabilnost med uporabo po rekonstituciji

Po rekonstituciji je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost med uporabo za 24 ur pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino porabiti takoj, razen v primerih, ko način odpiranja/rekonstitucije/redčenja ne predstavlja tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik.

Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.